

**University of Groningen**

## **De kliniek van de longfibrose in het bijzonder van de diffuse interstitiele fibrose**

Witkop, Jacques

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1961

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Witkop, J. (1961). *De kliniek van de longfibrose in het bijzonder van de diffuse interstitiele fibrose*. s.n.

### **Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### **Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## SAMENVATTING

Het doel van dit onderzoek was de bestudering van de literatuur aan de hand van een aantal eigen gevallen van een bijzondere vorm van longfibrose, een ziektebeeld door HAMMAN en RICH in 1944 onder de naam acute diffuse interstitiele fibrose beschreven.

Hiervoor was het noodzakelijk ons eerst te verdiepen in de algemene problematiek van de longfibrose.

In *hoofdstuk I* worden in het kort de verschillende ziekteprocessen, die tot longfibrose aanleiding kunnen geven, vermeld; bovendien worden de kliniek, het röntgenologische onderzoek, de resultaten van het longfunctieonderzoek en de pathologische anatomie besproken. De ongecompliceerde longfibrose wordt klinisch gekenmerkt door het optreden van kortademigheid bij inspanning, de patiënten geven minimale hoeveelheden sputum op. Bij fysisch onderzoek komen afwijkingen voor de dag voorzover deze door het grondlijden worden bepaald. Over de longen worden meestal geen afwijkingen gevonden alleen bij interalveolair interstitiele processen zijn vaak crepiterende rhonchi aanwezig met een eigenaardige bijklank. Röntgenologisch worden bij de ongecompliceerde vorm van de fibrose fijnvlekkige of streperige afwijkingen aangetroffen med. afhankelijk van de oorzaak, de afwijkingen kunnen ook gering zijn. Vooral door de groep van Cournand en later ook door Gaensler c.s. is longfunctieonderzoek verricht bij patiënten met een longfibrose door verschillende ziekteprocessen veroorzaakt. Het longfunctieonderzoek toont een reductie van de VC en de TC, een expiratiestoornis ontbreekt. De arteriele zuurstofverzadiging in rust is normaal, speciaal bij de interstitiele vormen van de longfibrose daalt deze bij inspanning, de  $p\text{CO}_2$  is als regel normaal of verlaagd, de diffusiecapaciteit van de longen is afgenomen, de druk in de arteria pulmonalis is meestal een weinig verhoogd. De elastance is voor zover nagegaan steeds sterk verhoogd, de ademwegweerstand daarentegen niet en de gasmenging is ongestoord.

Het is de verdienste van Spain geweest, dat hij verband heeft trachten te leggen tussen de stoornissen in de longfunctie en de pathologische anatomie.

Patholoog-anatomisch is men veelal over de beginstadia van de longfibrose slecht georiënteerd, omdat de patholoog-anatoom vaak alleen het eindstadium in handen krijgt. Anderzijds kan ook de longbiopsie in het beginstadium ons geen uitsluitsel geven over het diffuse karakter van de fibrose. Toepassing van standaardtechnieken zal ons inzicht over de pathologische anatomie van de verschillende vormen van longfibrose kunnen ver-

diepen, speciaalt. a. v. diffuse interalveolaire interstitieel fibrotische processen, zoals die bij de ziekte van Besnier-Boeck, de sclerodermie, het eosinofiel granuloom en de diffuse interalveolaire interstitiele fibrose van HAMMAN en RICH zijn beschreven.

In *hoofdstuk II* wordt het door HAMMAN en RICH gepubliceerde ziektebeeld uitvoerig beschreven en nog eens getoetst aan onze huidige inzichten.

Bij de bestudering van de oorspronkelijke publicatie uit 1944, waarvan de ziektegeschiedenissen uitvoerig worden vermeld, bleek het ons, dat het moeilijk is om aan de hand van de beschikbare gegevens te concluderen of hier inderdaad sprake is van een nieuw ziektebeeld en of het gerechtvaardigd is de vier ziektegeschiedenissen onder één diagnose samen te brengen en tenslotte of misschien andere afwijkingen het ziektebeeld hebben gecompliceerd.

Met deze vraagstelling werd de literatuur, die na 1944 over de diffuse interstitiele fibrose is verschenen, bestudeerd.

Bij de analyse van de gemeenschappelijke kenmerken van de patienten in deze publicaties zijn wij op moeilijkheden gestuit, die voor een belangrijk deel terug te voeren zijn op - deels begrijpelijke - leemten in het onderzoek, gebrekkige auto- en familieanamnese, ontbreken van sputumonderzoek volgens een thans gangbare en aanvaardbare techniek (MULDER) en het ontbreken van allergie onderzoek, tekorten in de gegevens over de röntgenologie, het longfunctie- en patholoog-anatomisch onderzoek. Bovendien heeft men zich niet altijd gerealiseerd of andere ziekteprocessen het ziektebeeld hebben gecompliceerd en het uiteindelijke ziektepatroon mede hebben bepaald.

Op grond van deze overwegingen hebben wij gemeend, dat 13 publicaties geen bijdrage kunnen leveren voor de eerder genoemde vraagstelling. De problemen, die deze publicaties opwerpen, worden aan de hand van de daarin vermelde ziektegeschiedenissen nader toegelicht.

Vervolgens worden 40 andere publicaties, die over de diffuse interstitiele fibrose zijn verschenen, besproken. Bij de analyse van de in deze casuïstische mededelingen vermelde ziektegeschiedenissen (dit betreft in totaal 84 gevallen), blijkt dat deze een aantal gemeenschappelijke kenmerken hebben, die het oorspronkelijk onderzoek van HAMMAN en RICH bevestigen en onder de naam van HAMMAN en RICH syndroom kunnen worden samengevat. (zie tabellen 2 t/m 13).

Dit syndroom wordt het beste gekarakteriseerd als een vnl. soms subacuut veelal chronisch verlopende aandoening, waarbij mogelijk constitutionele factoren (in de zin van een familiale ophoping, zie o. a. DONOHUE) een rol spelen, waarvan de aetiologie niet bekend is, al meent READ aanwijzingen te hebben

gevonden, dat de ziekte op een auto-immuun proces berust. Klinisch uit het syndroom zich in klachten over kortademigheid en hoesten, soms hebben de patienten algemene malaiseklachten en bovendien pijn op de borst. De kortademigheid kan geleidelijk progressief zijn of acuut verergeren; de hoest kan een enkele maal in buien optreden, waarbij meestal geen of weinig slijmig, soms iets purulent of zelfs haemorrhagisch sputum wordt opgegeven. Het ziekteproces wordt zowel bij mannen als bij vrouwen in alle leeftijdsklassen aangetroffen maar vnl. bij de oudere volwassenen gezien.

Behalve dyspnoeisch blijkt een groot deel van de patienten vooral na inspanning ook cyanotisch zijn. In 60% van de gevallen hebben de patienten trommelstokvingers; SCADDING zag bij enige patienten dit phenomeen gedurende het ziekteverloop ontstaan. By fysisch onderzoek worden vrij vaak crepiterende rhonchi over de beide ondervelden gevonden.

Het laboratorium-onderzoek levert als regel weinig bijzonderheden op; PEABODY beschrijft bij één van zijn patienten het ontstaan van een erythrocytose en ook DIAS DA COSTA zag dit verschijnsel bij zijn patiente in de loop van het ziekteproces ontstaan. De erythrocytose wordt maar sporadisch bij de diffuse interstitiele fibrose aangetroffen.

Het röntgenbeeld vertoont geen vast patroon, de röntgenologische afwijkingen kunnen zeer gering zijn zelfs bij ernstige klachten (OGLVIE, HEPPELSTON ); ook kunnen over beide longen verspreid vlekke of soms vlek-streperige afwijkingen (soms meer in de bovenvelden, soms meer in de ondervelden) worden aangetroffen, die van de röntgenbeelden van andere fibrosevormen niet steeds zijn te onderscheiden.

Bij enkele patienten is bronchographisch onderzoek verricht; volgens SCADDING zou de vulling van de bronchi verder doorlopen dan dit normaal het geval is.

Bij 17 van de 36 patienten, waar electrocardiographisch onderzoek werd verricht, vinden wij vermeld, dat het beeld van een rechtsstrain of rechtshypertrophie werd gevonden.

Bij het longfunctie-onderzoek worden de volgende afwijkingen aangetroffen:

- 1) vermindering van de TC en de VC, geen verschijnselen van obstructie, (normaal residuaal volume en expiratiesnelheid), de reactie van bronchusverwijdende resp. bronchusvernauwendende medicamenten is meestal niet onderzocht.

- 2) een normale gasmenging in de long.

- 3) een sterk verhoogde elastance.

- 4) een afname van de totale diffusiecapaciteit.

- 5) de arteriele zuurstofverzadiging in rust kan normaal zijn, deze daalt bij inspanning. Of de grootte van deze daling samenhangt met de uitgebreidheid van de interalveolaire afwijkingen is niet uit de literatuur op te maken.

De arteriele CO<sub>2</sub>-spanning is normaal of verlaagd.

6) SILVERMAN vond bij zijn patient, dat de druk in de arterie pulmonalis matig verhoogd was, een soortgelijke waarneming werd door LUCHSINGER gedaan.

Op grond van anamnese, kliniek, röntgenologie en longfunctieonderzoek kunnen wij de waarschijnlijkheidsdiagnose HAMMAN en RICH syndroom stellen. Het patholoog-anatomisch onderzoek behoort deze diagnose te ondersteunen, zij is obligaat voor de volledige diagnose, zij kan echter niet altijd de complicerende elementen in het ziekteverloop uitsluiten. De voornaamste afwijkingen, die hierbij worden aangetroffen zijn:

1) het ontstekingsstype, dat in vroege stadia wordt aangetroffen, en door zijn interalveolaire interstitiele diffuse uitbreiding verschilt van de intra-alveolaire organisatie, die bij de "slecht resorberende" pneumonie wordt aangetroffen. Verder moet hierbij de afwezigheid van kleurbare bacterien worden vermeld.

2) vooral in een later stadium uit zich dit proces in een diffuse interstitiele fibrose, waarbij de diffuse en interstitiele interalveolaire uitbreiding benadrukt moet worden. Voor het ontstaan hiervan zouden naar de mening van HEPPELSTON de hyaline membranen een belangrijke rol spelen. Uit de literatuur blijkt lang niet altijd of de interstitiele fibrose interalveolair is en vooral niet of ze zich tot dit gebied beperkt.

3) de uitgebreide metaplasie van het alveolair epitheel.

Het is uit de verschillende ziektegeschiedenissen vaak moeilijk op te maken hoe precies de verhoudingen liggen tussen de meer acute en de meer chronische afwijkingen, terwijl men evenmin geïnformeerd is over de bronchus- en vaatpathologie. Of een uitbreiding van de fibrose van de peribronchiale weefsels steeds op bronchiale complicaties wijst is uit de gegevens in de literatuur niet met zekerheid op te maken.

RUBIN (1953) heeft er op gewezen, dat als er bronchiectasien aanwezig zijn het ziektebeeld zijn kenmerken verliest, zonder nu later in zijn eigen grote serie (1956) aan te geven hoe het met deze bronchuspathologie eigenlijk gesteld is geweest. Dit geldt eveneens voor de aanwezigheid van emphyseem, waardoor de long enigszins het aspect van een honingraat kan hebben.

Soortgelijke afwijkingen als bij het HAMMAN en RICH syndroom zijn beschreven, vindt men o. a. ook bij patienten, die met ganglionblokkerende middelen zijn behandeld, vermeld, ook bij berylliumvergiftiging en sclerodermie. ANDREWS nam dergelijke afwijkingen waar bij patienten met een mediastinaal proces, dat tot obstructie van de venae pulmonales had geleid.

GRANT meent, dat het histologisch beeld bij langbestaande gevallen van de ziekte van Besnier Boeck Schaumann het specifieke

ke beeld kan verliezen en **practisch** niet is te onderscheiden van de diffuse interalveolaire **interstitiele** fibrose. Of dit ook voor andere ziekteprocessen geldt, is niet duidelijk. De prognose van het syndroom is infaust.

In vroeger jaren (EDER, POTTER, BEAMS ) werden vooral ziektegevallen met een ziekte duur van  $\frac{1}{2}$  - 1 jaar beschreven, sinds 1950 (PEABODY ) vindt men ook zeer chronisch verlopende gevallen onder de diagnose HAMMAN en RICH syndroom vermeld, zonder dat er overigens duidelijke verschilpunten met de vroegere gevallen zijn te ontdekken. Mogelijk moet dit deels worden toegeschreven aan de therapie met corticosteroiden en antibiotica. De invloed van deze therapie is echter nog onvoldoende in objectieve gegevens - door frequente controle van de longfunctie en het röntgenonderzoek - vastgelegd.

PEABODY beschreef een snelle progressie kort na het staken van cortison, die niet meer reageerde op hoge doses corticosteroiden zonder dat een duidelijke verklaring hiervan werd gevonden.

Niet voldoende is onderzocht of de verbetering door steroiden moet worden toegeschreven aan de invloed op een bestaande "bronchitische" constitutie en/of bronchusinfectie.

Het bestaan van een prae-existent asthmatisch lijden bij deze patienten is echter nog onvoldoende onderzocht, evenmin is voldoende aandacht besteed aan de bronchuspathologie.

Op het belang van de onderkenning van bronchitische en asthmatische factoren en de invloed hiervan als complicerende factor bij verschillende longprocessen is door ORIE, c. s. gewezen. Door deze auteurs wordt ook de betekenis van deze termen zoals ze ook in dit geschrift worden gebezigd uiteengezet.

In *hoofdstuk III* worden de ziektegeschiedenissen van tien patienten weergegeven, met toevoeging van een elfde patient, waarbij de diagnose diffuse interstitiele fibrose waarschijnlijk wordt geacht. De gegevens van deze patienten vindt men in de tabellen 14 t/m 17 weergegeven. Getracht werd door een zo uitvoerig mogelijke *anamnese* een indruk te krijgen over het begin, de aard en de prognose van de afwijkingen en over de aanwezigheid van complicerende, in het bijzonder asthmatische factoren.

Bij alle patienten stond de klacht over kortademigheid bij inspanning op de voorgrond; bij de helft van de patienten was deze acuut ontstaan, bij de anderen meer geleidelijk. De meeste patienten hoestten, waarbij in de regel weinig slijmig sputum werd opgegeven, bij één patiente was het sputum steeds purulent. Bij *physisch onderzoek* viel op, dat ondanks de ernstige klachten, de afwijkingen in de regel gering waren. Bij zes patienten werden crepiterende rhonchi over de longen gevonden, die vnl. gelocaliseerd waren onder de schouderbladen en con-

stant aanwezig waren. Vijf van de tien patienten hadden trommelstokvingers. Bij allen werd een uitvoerig *laboratorium-onderzoek* ingesteld; bij één patient was in een serie kweken op de voedingsbodem van LOEWENSTEIN, éénmaal één kweek positief (één kolonie), bij alle andere patienten waren deze kweken steeds negatief. De luesreactie van alle patienten was negatief. Evenmin werden aanwijzingen gevonden voor de ziekte van Bang, Psittacosis of Q fever. Het onderzoek op LE cellen was negatief, voor de uitkomsten van de rheumaserologie en het eiwitspectrum verwijzen we naar tabel 15.

De *thoraxfoto's* lieten geen uniform beeld zien; bij vier patienten toonden de beelden in de vorm van diffuus streep vlek-kerige afwijkingen enige overeenkomst (no. 1, 2, 4, 8), bij een patient (no. 6) waren de afwijkingen vooral rechts gelocaliseerd, nadat vroeger symmetrische dubbelzijdige afwijkingen waren gevonden. Bij een patient (no. 10) waren de afwijkingen gering niettegenstaande ernstige stoornissen in de longfunctie. Van de overigen hadden twee patienten (no. 3, 5) de afwijkingen vnl. in de ondervelden gelocaliseerd, bij een patient (no. 9) was een diffuus zeer fijnvlekkig beeld aanwezig, bij patient (no. 7) waren diffuus streperige afwijkingen aantoonbaar. Doordat in verschillende gevallen foto's van vroeger beschikbaar waren (bevolkingsonderzoek of foto's van opnames elders) was het mogelijk een indruk te verkrijgen van de progressie van de röntgenologische afwijkingen.

Het *longfunctieonderzoek* (zie tabel 17) is bij alle patienten niet even uitvoerig geweest. Het is nl. een kleine reeks patienten, die in het verloop van 7 jaar werden gezien, een tijd waarin het routine longfunctieonderzoek in de kliniek sterk is uitgebreid. Bij allen werd een onderzoek van de longvolumina verricht en de invloed van pharma op de VC en SCe nagegaan. De arteriele zuurstofverzadiging in rust en bij inspanning werd nagegaan, de druk in de arteria pulmonalis gemeten, terwijl bij vijf patienten de elastance en de ademarbeid werd vastgelegd.

Bij negen van de tien patienten werd een *allergie onderzoek* verricht; vijfmaal werden meer of minder sterke reacties gevonden.

Op grond van de anamnese, het klinisch-, röntgenologisch, laboratorium- en longfunctieonderzoek lijkt het aannemelijk, dat bij 3 van de tien patienten constitutioneel asthmatische factoren mede een rol hebben gespeeld, terwijl bij 5 andere patienten subjectieve en objectieve aanwijzingen voor een (asthmatische) bronchitis werden gevonden. Het is de vraag in hoeverre deze factoren hebben bijgedragen tot het ontstaan van het beeld, dan wel de klachten meer op de voorgrond hebben geschoven. Een uitspraak hierover is niet mogelijk.

De *diagnose* bij deze tien patienten heeft vele moeilijkheden opgeleverd; onder de gebruikelijke oorzakelijke categorieën van de longfibroses waren zij niet onder te brengen. Bij alle patienten werd een supraclaviculaire proefexcisie verricht en bij verschillende patienten bovendien een huid-, spier en/of leverbiopsie; afwijkingen hierbij, die zouden kunnen wijzen in de richting van de ziekte van Besnier Boeck, werden niet aangetroffen. In acht van de tien gevallen was het mogelijk een indruk te krijgen van de *patholoog-anatomische afwijkingen* van de longen (drie maal door een longpunctie, twee maal proefexcisie door een proefthoracotomie, drie maal door een autopsie). Hierbij werd een vnl. interalveolair interstitieel fibrotisch proces met soms een chronische ontstekingsinfiltraat gevonden, waarbij op grond van het röntgenologisch beeld werd aangenomen, dat dit een diffuus karakter had.

Eén patient (no. 5) werd tenslotte op advies van de patholoog-anatoom uit de reeks verwijderd en van een recent geval werd de ziektegeschiedenis (in het kort) toegevoegd.

Bij deze tien gevallen moest als vaststaand worden aangenomen, dat een longfibrose in ernstige graad aanwezig was, dat deze althans minstens gedeeltelijk interalveolair was gelocaliseerd en dat complicaties geen overwégende invloed op het ziektebeeld hadden. Desondanks leverden de ziektegeschiedenis, het fysisch onderzoek, het laboratoriumonderzoek, en het longfunctieonderzoek toch nog talrijke verschillen op zowel in quantitatieve als in kwalitatieve zin.

Deze ziektegeschiedenissen leveren dus naast steun vóór zeker ook talrijke argumenten tegen een proces met een eigen uniforme aetiologie. Bovendien bevat zelfs deze zo zorgvuldig geselecteerde groep verschillende gevallen met duidelijke complicaties, die waarschijnlijk het klinisch beeld beïnvloeden en mogelijk ook bij het ontstaan van het longproces betrokken zijn.

Bij de *behandeling* van negen van de tien patienten werden corticosteroiden toegepast: vier patienten kregen een kuur van 3-8 maanden, bij twee was er enige verbetering in de longfunctie constateren, bij één patiente bleef deze verbetering gehandhaafd na het staken van de therapie. Oorspronkelijk bestond de behandeling uit toediening van 30 E. ACTH intraveneus, later werd overgegaan op een langwerkend ACTH preparaat. (10 E cortrophine Z per dag). Toen de prednisolon ter beschikking kwam werd van dit preparaat gebruik gemaakt in een dosering van 15 mgr per dag. Bij twee patienten is de behandeling nog te kort geweest om een uitspraak over het resultaat van de therapie te doen, twee andere patienten zijn tenslotte  $1\frac{1}{2}$  en 6 jaar behandeld, van wie één bovendien continu antibiotica kreeg. Deze patiente reageerde niet meer voldoende op de ACTH-therapie en wordt nu sinds 5 jaar met prednisolon (15 mgr) be-



handeld. De verbetering bij deze patienten moet waarschijnlijk vooral als een verbetering van de "asthmatische" factoren worden gezien. Onaangename reacties na het staken van de therapie werden niet waargenomen.

Van de tien patienten zijn zeven overleden: vijf in aansluiting aan een bronchusinfectie, (tweemaal onder het beeld van een onstuitbare rechtsdecompensatie), één patient mede aan een thrombo-embolisch proces en één patient aan de ziekte van HODGKIN (no. 5 die later uit de reeks werd verwijderd).

In *hoofdstuk IV* worden de longfuncties van twee groepen patienten tabel 19, 21 met diffuse dubbelzijdige longafwijkingen veroorzaakt door de ziekte van Besnier-Boeck besproken om deze later te vergelijken met de longfunctieresultaten van de patienten, lijdende aan diffuse interalveolaire interstitiele fibrose. Deze groep heeft het voordeel, dat het type van de fibrose als regel verschilt van het bij de patienten met het syndroom van HAMMAN en RICH. De fibrose is meestal niet interalveolair gelegen. Daarentegen wordt bij beide groepen in een relatief hoog percentage de complicatie met (asthmatische) bronchitis en luchtweginfectie gevonden.

TEN HAVE vond bij de patienten met een chronische diffuse laesie veroorzaakt door de ziekte van Besnier-Boeck deze complicatie in 43.7% van de gevallen.

Met deze complicerende factor wordt in de literatuur bij de beoordeling van de longfuncties van de ziekte van Besnier-Boeck onvoldoende rekening gehouden.

Bij ons materiaal van patienten met de ziekte van Besnier-Boeck hebben wij met een selectie te maken, nl. vooral die gevallen, waarin het verloop niet bevredigend is geweest. Het materiaal bestaat uit twee groepen: bij allen werd de diagnose op klinische gronden gesteld en door patholoog-anatomisch onderzoek bevestigd. De patienten waren op het moment van onderzoek niet bacterieel geïnfecteerd en niet onder behandeling met corticosteroiden. Een deel van de patienten uit groep I werd door TEN HAVE beschreven.

Bij groep I werd naast de longvolumina, de gemiddelde druk in de arteria pulmonalis bepaald en de arteriele zuurstofverzadiging in rust en soms ook bij inspanning vastgelegd.

Bij groep II werd naast de longvolumina de invloed van pharmacopoe op de VC en de S<sub>C</sub>e, de ademmechanica en de gasmenging bestudeerd.

In groep I werd bij 11 van de 30 patienten het ongecompliceerde beeld van een fibrotisch proces aangetroffen, bij 3 patienten was er zeker klinisch (functioneel) emphyseem aanwezig, bij 16 patienten werden combinaties aangetroffen. Op grond van auto- en familieanamnese werden bij deze categorieën in resp. 4, 2, 13 gevallen aanwijzingen gevonden voor een asthmatische

constitutie. Bij vijf patienten wezen de longfuncties in de richting van een alveolo-capillair block, dwz., dat de zuurstofverzadiging bij inspanning belangrijk daalde. Meer dan de helft van de patienten bleek een gemiddelde druk in de arteria pulmonalis te hebben, die lager lag dan 30 cm water; de laagste druk, die werd gevonden bedroeg 11 cm water, de hoogste 55 cm water.

Bij de bepaling van de arteriele zuurstofverzadiging in rust werd bij 12 patienten een waarde lager dan 95% gevonden; bij 18 patienten werd de zuurstofverzadiging ook bij inspanning gemeten, bij 13 hiervan trad een daling op. (zie tabel 19).

In groep II wezen de uitkomsten van het klinisch en functioneel onderzoek bij 5 patienten in de richting van een ongecompliceerde fibrose, bij 2 patienten is er zeker klinisch emphyseem aanwezig, bij de 6 andere patienten hebben we met combinaties van beide te maken. (zie tabel 20, 21, 22).

Bij deze tweede groep werd de problematiek van de complicerende asthmatische factoren verder benaderd door het allergieonderzoek, de bepaling van de bronchiale hyperreactiviteit (in mgr histamine) de reactie van thiazinamium op de VC en de S<sub>CE</sub>, de bepaling van de eosinophiele leucocyten in het bloed en het sputum, de berekening van de visceuze ademarbeid en de bestudering van de alveolaire gasmenging. Bij zeven van de dertien patienten werden duidelijk complicerende asthmatische factoren gevonden, hetgeen overeenkwam met de anamnestiche bevindingen.

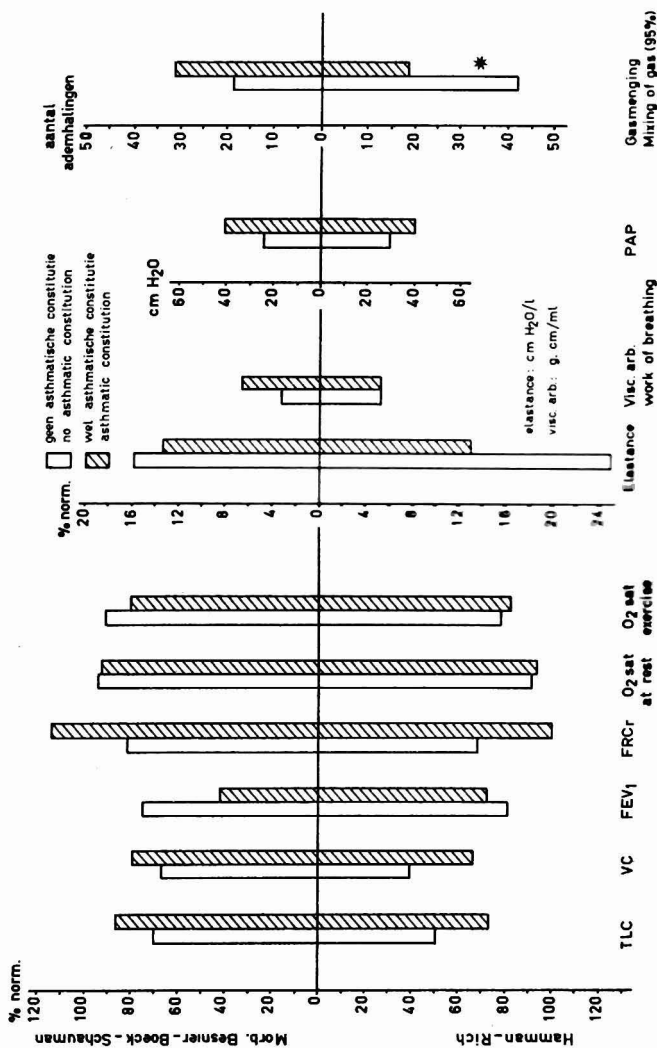
Vergelijken we de gegevens van de patienten met een fibrose veroorzaakt door de ziekte van Besnier Boeck met onze patienten met een diffuse interstitiele interalveolaire fibrose dan blijken er slechts geringe verschillen te bestaan. (zie kolomendiagram blz. 178).

Bij de groep patienten met het HAMMAN en RICH syndroom is mogelijk alleen de daling van de arteriele zuurstofverzadiging bij inspanning iets groter. Het is denkbaar, dat de overeenkomst van beide groepen een gevolg is van de interalveolaire uitbreiding van de beide ziekteprocessen. Ook bestaat de mogelijkheid, dat het ten opzichte van het resultaat van het longfunctieonderzoek geen wezenlijk verschil maakt of het interstitieel fibrotisch proces al dan niet interalveolair is gelegen.

Het ligt o.i. echter het meest voor de hand te veronderstellen, dat bij deze kleine groep van patienten met de ziekte van Besnier-Boeck, die een zuiver beeld van fibrose vertonen, de afwijking eveneens interalveolair is gelegen.

Daar ons echter van deze patienten geen patholoog anatomische gegevens ter beschikking staan met betrekking tot de intrapulmonale localisatie kan hierover geen zekere uitspraak worden gedaan.

Het emphyseempatroon bij deze groep patienten met de ziekte van Besnier-Boeck is duidelijk gebonden aan de simultane aanwezigheid van een asthmatische constitutie.



Kolomendiagram van enkele longfunctiegegevens en de druk in de arteria pulmonalis bij patiënten met de diffus fibrotische vorm van de ziekte van Besnier-Boeck-Schauman en het syndroom van Hamman en Rich. De patiënten zijn onderverdeeld in groepen, waarbij een asthmatische constitutie aanwezig was (▨) of waarbij deze niet kon worden aangetoond (□).

\*) Kolomendiagram afgeleid van zeer weinig gegevens.

## SUMMARY

The purpose of this thesis is to review the literature and to describe a series of personal cases of a special form of pulmonary fibrosis, the syndrome described by HAMMAN and RICH in 1944 as acute diffuse interstitial fibrosis. For an adequate background it was necessary to consider first pulmonary fibrosis in general.

In chapter I the different disease processes which may result in pulmonary fibrosis are briefly reviewed. The clinical aspects, the radiological findings, the result of pulmonary function tests and of anatomical studies are discussed.

Pulmonary fibrosis without complications is characterized clinically by the occurrence of dyspnoea at exertion while the patients produce only minimal amounts of sputum. The physical findings are determined by the diseases which are responsible for the development of fibrosis. In interstitial processes however crepitating râles with a peculiar overtone are often heard at auscultation.

In the uncomplicated form of fibrosis radiological examination shows fine spots or streaks depending on the etiology of the fibrotic process. The X-ray changes may be minimal.

Pulmonary function studies were performed in patients with pulmonary fibrosis due to various causes, especially by the group of Cournand and later by Gaensler and his associates.

The VC and the TLC are reduced while expiration is not significantly influenced. The arterial oxygen saturation at rest is normal, but decreases on exertion especially in the interstitial types of fibrosis. The arterial  $p\text{CO}_2$  is usually normal, but may be decreased. The pulmonary diffusion capacity is diminished, while the pulmonary artery pressure usually is slightly elevated. As far as known the elastance is always markedly increased, but the airway resistance is normal as well as the pulmonary ventilation. SPAIN deserves credit for trying to correlate the disturbances of pulmonary function and the anatomical lesions.

Morbid-anatomical information about the early stages of pulmonary fibrosis is scanty, because at autopsy only the final stages can be studied and biopsy studies performed in an early stage do not provide information about the extent of the disease process. Application of special standardized technics (Gough) may increase our knowledge of the different types of pulmonary fibrosis, especially of diffuse interalveolar processes as sarcoidosis, scleroderma, eosinophilic granuloma and the diffuse interalveolar interstitial fibrosis, described by HAMMAN and RICH.

In chapter II the syndrome described by HAMMAN and RICH is extensively reviewed and discussed at the hand of information available at present.

A scrutiny of the original paper published in 1944 in which the clinical histories are extensively reported showed us that it is impossible to conclude whether we are dealing with a new clinical entity and whether it is justified to group the four case histories together and apply the same diagnostic label and whether other complicating factors existed.

With these questions in mind we have studied the literature on the subject of diffuse interstitial fibrosis which has been published since 1944. In the analysis of the common characteristic features of the patients we have encountered difficulties due to some extent unavoidable, gaps in the data. The personal and the family history are often incomplete. Sputum examination was not performed according to a nowadays generally accepted technic (f. i. MULDER ) while allergy studies are lacking. The radiological data, the pulmonary function tests and the morbid anatomical studies were not exhaustive. One has not always been aware of the extent to which complicating diseases may have influenced the clinical picture and thus eventually determined the disease pattern. On the basis of these considerations we believe to have to eliminate thirteen publications which do not contribute sufficient data for an analysis. Then fourty more papers dealing with diffuse interstitial fibrosis are discussed. The analysis of the case histories (84 in total) indicates that these cases have certain features in common, and therefore supports the original work by HAMMAN and RICH (tables 2 t/m 13).

The Hamman-Rich syndrome may be defined as an occasionally subacute but usually chronic pulmonary disease of unknown etiology. Constitutional factors are possibly of importance, for instance DONOHUE a. o. observed a familial accumulation. READ believes the disease to be due to an auto-immune process. The clinical manifestations of this syndrome are dyspnoea on exertion and cough while general malaise and chest pain are occasionally observed. The dyspnoea is slowly or more rapidly progressive. Coughing may sometimes occur in spells. Usually sputum is lacking, but occasionally slightly purulent or even haemorrhagic sputum may be produced. While the disease process may attack both men and women of all ages, it is usually observed in the older age group. Apart from dyspnoea a significant number of patients are cyanotic, especially on exertion. In 60 percent of the cases clubbing of the fingers is seen: SCADDING has observed the development of this phenomenon during the course of the disease.

At the physical examination crepitating râles are quite often

heard over both basal lung fields. The laboratory data are usually normal, though PEABODY has reported the development of erythrocytosis in one of his patients, a phenomenon also observed by DIAS DA COSTA. Erythrocytosis is however only rarely observed in diffuse interstitial fibrosis.

The X-ray picture does not show a fixed pattern; the radiological changes may be minimal, even when symptoms are severe (OGILVIE, HEPPLESTON); sometimes one may find diffuse fine patches or streaks in both lungs (occasionally mainly in the upper parts, occasionally in the lower parts). This picture cannot be distinguished from that observed in other types of pulmonary fibrosis.

In a few patients bronchography has been performed; according to SCADDING peripheral filling of the bronchi may occur rather frequently.

In 17 out of 36 patients in whom electrocardiograms were made right strain or hypertrophy is reported.

Pulmonary function tests showed the following abnormalities:

1. a decrease of the VC and the TLC, but no signs of obstruction (normal residual volume and expiratory velocity). The response to bronchus dilating or constricting drugs has usually not been investigated.
2. A normal pulmonary ventilation.
3. A diminished total diffusion capacity.
4. A marked increase of the elastance.
5. The arterial oxygen saturation may be normal at rest, but decreases on exertion. The available data in the literature do not allow us to decide if this decrease is correlated with the extent of the interalveolar changes. The arterial CO<sub>2</sub> tension is either normal or decreased.
6. SILVERMAN as well as LUCHSINGER observed in their patients a moderate increase of pulmonary arterial pressure in that patients.

On the basis of history, the physical and radiological findings and the pulmonary function tests we can make the tentative diagnosis of Hamman-Rich syndrome. Histological study is required to support the diagnosis. Though morbid anatomy is essential for the final diagnosis, the pathologist cannot always exclude factors which complicate the course of the disease. The main points to be mentioned are:

1. The type of inflammation found in early stages differs by its interstitial interalveolar diffuse localisation from the intra-alveolar organisation, which may be found in cases of pneumonia showing delayed resolution. The absence of stainable micro-organisms should also be mentioned.
2. In a later stage the disease expresses itself as diffuse interstitial fibrosis. The diffuse character as well as the in-

terstitial interalveolar localisation should be stressed. According to HEPPLESTON hyaline membranes are an important factor in the pathogenesis. In the literature it is often impossible to find out if the interstitial fibrosis is interalveolar and especially if it is only interalveolar.

3. The extensive metaplasia of the alveolar epithelium.

RUBIN has pointed out in 1953, that in the presence of bronchiectasis the disease loses its characteristic features, but in his own large series reported in 1956 he does not supply data about the bronchial pathology. The same applies to the presence of emphysema which may give a honeycomb-like appearance to the lung.

From the case histories given in the literature it is often difficult to find out exactly the relative significance of more acute and more chronic lesions. The information available about bronchial and vascular pathology also shows gaps. On the basis of the literature it is impossible to decide if the presence of peribronchial fibrosis always indicates the existence of bronchial complications.

Lesions similar to those described in the Hamman-Rich syndrome have been observed for example in patients treated with anti-hypertensive drugs, in scleroderma and beryllium poisoning. ANDREWS reported a similar picture in patients with mediastinal disease process which had caused obstruction of the pulmonary veins.

GRANT believes that the histological picture in long-standing sarcoidosis may lose its characteristic pattern. It may then closely resemble diffuse interstitial fibrosis. It is not known whether this also occurs in other pulmonary diseases.

The prognosis of the Hamman-Rich syndrome is infaust.

Most of the cases reported in the early years lasted six months to a year (EDER, POTTER, BEAMS), but since 1950 one also finds very chronic cases reported as Hamman-Rich syndrome (PEABODY) in which one cannot find other differences with the early cases. Perhaps this is to some extent due to therapy with corticosteroids and antibiotics. The influence of this treatment is however not yet sufficiently documented by frequently repeated pulmonary function and X-ray studies. PEABODY has reported a rapid progression shortly after the discontinuing of cortisone administration. Subsequently high doses of corticosteroids were of no avail. An explanation could not be found for this observation.

It has not sufficiently been investigated whether the improvement by corticosteroids must be ascribed to their influence on a pre-existent "bronchitis constitution", on a bronchial infection or on both. Insufficient data are as yet available about the occurrence of pre-existent asthmatic disease in these cases and about the bronchial pathology. The importance of the re-

cognition of bronchitic and asthmatic factors and their significance as a complication in different pulmonary diseases has been stressed by ORIE and his associates. In this thesis their definition of these terms is used.

In chapter III ten cases of Hamman-Rich syndrome are reported in which the diagnosis is considered probable. In addition the history of an atypical (eleventh) case is given. The data of these patients can be found in tables 14, 17. By an extensive history we tried to determine the onset of the disease, the nature and the prognosis of the process and the presence of complicating factors, especially asthmatic features.

In all patients the main symptom was dyspnoea at exertion; in one half of the patients the development of this symptom could be called acute, in the other patients it was more insidious. Most of the patients coughed. Usually a little mucous sputum was produced, in one case the sputum was always purulent. The discrepancy between the minimal findings at the physical examination and the severe subjective complaints is striking. In six patients crepitating râles could be heard especially below the scapula. These sounds were constantly present. Five out of ten patients showed clubbing of the fingers. Extensive laboratory studies were performed in all cases. In one of the patients one out of a series of cultures on Loewenstein's medium was positive (one colony), in all the other patients these cultures were consistently negative. Serologic tests for syphilis, brucellosis, psittacosis and Q fever were also negative. LE cells could not be detected. For the results of the rheumatoid arthritis factor studies and the serum electrophoresis we refer to the table on table 15.

The chest X-rays did not show a uniform picture. In four patients a more or less identical picture of the diffuse streaks and patches was seen; in one patient the changes were mainly on the right side though in an early stage the lesions were bilateral and symmetric. The lesions were minimal in one patient though pulmonary function was severely impaired. Changes mainly in the basal fields were found in two patients. In one case a very fine diffuse nodular picture was observed, while in another case diffuse streaks were present. Because early X-rays from mass radiography surveys or admissions to other hospitals were available in a number of cases, we could get some idea about the progression the radiological changes.

Pulmonary function studies (see table 17) were not equally extensive in all the cases. The investigation concerned the relatively small number of patients which has been observed in a period of seven years. During these years the clinical application of pulmonary function tests has greatly expanded. The lung volumes were estimated and the effect of drugs on



the VC and FEV<sub>1</sub> was tested in all cases. Arterial oxygen saturation was measured at rest and during exertion. The pulmonary artery pressure was determined. In five cases the mechanics of breathing were studied. In nine out of ten cases allergy studies were performed; more or less pronounced reactions were observed five times.

On the basis of the history the physical and radiological examination, the laboratory data and the pulmonary function test it seems probable that an asthmatic constitutional component existed in three out of ten patients. In 5 additional patients some subjective or objective indications for asthmatic bronchitis were found. We do not know if this was a significant factor in the pathogenesis or merely contributed to the development of subjective complaints.

In these ten cases it was difficult to establish the diagnosis; they could not be classified on clinical grounds in one of the usual etiologic groups of pulmonary fibrosis. In all cases a supraclavicular lymphnode biopsy was performed and in some of them a skin, muscle or liver biopsy as well; no changes suggestive of sarcoidosis, scleroderma etc. were observed. It was possible in eight out of the ten cases to study the histology of the lungs (three times by lung puncture, twice by biopsy taken at a diagnostic thoracotomy, three times at autopsy). This showed a mainly interalveolar interstitial fibrotic process with occasionally chronic inflammatory infiltration. On the basis of the radiological study it was assumed that this picture was diffuse.

Eventually one patient (case 5) was eliminated from this series at the advice of the pathologist, while the brief history of a recent case was added.

In these ten cases it could be established that a serious degree of pulmonary fibrosis existed, which was at least to some extent localized interalveolarly and that complications were not of paramount importance in determining the clinical picture. Nevertheless the history, the physical examination, the laboratory investigation and the pulmonary function studies did show a number of differences both of a quantitative and of a qualitative nature.

The data in these cases on the one hand suggest a process with a uniform etiology but on the other hand also provide arguments against this idea. In addition one must be aware of the fact that even in this carefully selected group of cases a number of complications have occurred, which probably influenced the clinical picture and were possibly even related to the development of pulmonary fibrosis.

In the treatment of these ten cases we used corticosteroids. Four patients were given this regime during three to eight

months, two of them showed some improvement which persisted in only one after the treatment was stopped. Originally the therapy consisted of ACTH in intravenous infusions followed by a longacting ACTH preparation. When prednisolone became available this preparation was used in a dosage of 15 mg/daily. In two cases treatment has not yet been of a sufficient duration for a definitive evaluation. Finally two patients have been treated for eighteen months and six years. One of these two patients was also continuously treated with antibiotics. This patient did not respond any more to ACTH and has now been treated since five years with 15 mg prednisolone. The improvement in these patients is probably mainly due to an effect on the "asthmatic" component. Undesirable reactions after the stopping of the treatment have not been observed.

Seven out of the ten patients have died; five of them after a bronchial infection associated in two cases with a progressive refractory right heart failure, a thrombo-embolic complication was a contributing factor in one patient and one patient suffered from HODGKIN's disease (case 5, later on eliminated from the series).

In chapter IV the pulmonary function test results in two groups of diffuse bilateral pulmonary fibrosis caused by sarcoidosis are reported in order to compare these with the results obtained in patients with diffuse interalveolar interstitial fibrosis. In making the comparison with sarcoidosis one has the advantage that the type of fibrosis is usually different from that in the Hamman-Rich syndrome. It is generally not interalveolar in type. In both disorders there is a relatively high incidence of asthmatic-bronchitic complications and respiratory tract infections. TEN HAVE found this complication in 43.7 percent in the chronic diffuse type of sarcoidosis. In the literature the importance of the asthmatic component is not sufficiently released in the evaluation of pulmonary function studies in sarcoidosis.

In our patients with sarcoidosis we are dealing with a selected group, because only cases with an unsatisfactory course were referred to us (TEN HAVE). In all patients the diagnosis was made on clinical grounds and supported by biopsy. At the moment of the pulmonary function tests the patients were not infected and not treated with corticosteroids. Some of the patients have been described by TEN HAVE.

The cases consisted of two groups:

In group I we determined the lung volumes, the mean pulmonary artery pressure and the arterial oxygen saturation at rest and occasionally during exertion.

In group II we studied in addition to the lung volumes the effect of drugs on the VC and the FEV, the elastance and the pulmonary ventilation.

In group I we observed in eleven out of thirty patients the picture of a non-complicated fibrotic process. In three of them clinical (functional) emphysema was certainly present, while in sixteen patients we observed combinations. The personal and the family history suggested an asthmatic constitution in resp. four, two, thirteen patients in these groups. In five patients the pulmonary function studies indicated an alveolo-capillary block: i. e. the oxygen saturation decreased markedly during exertion. In more than half of the patients the mean pulmonary artery pressure was found to be lower than 30 cm. water. The pressure ranged from 11 to 55 cm. water.

The arterial oxygen saturation at rest was lower than 95 percent in twelve patients; in eighteen patients we also determined the oxygen saturation during exertion: a decrease was found in thirteen cases (see table 19).

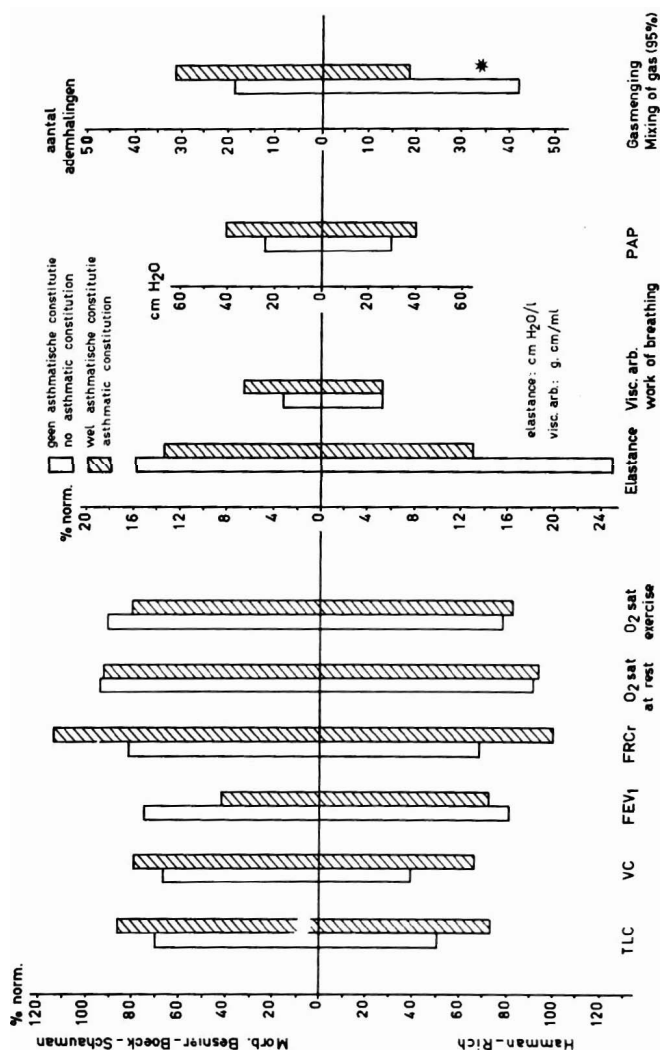
In group II the results of the clinical examination and the pulmonary function tests indicated a non-complicated fibrosis in five cases. Clinical emphysema was certainly present in two patients, in the remaining six patients we observed a combination of the two patterns (see tabel 20, 21, 22).

In our second group the problem of complicating asthmatic factors was also approached by allergy studies, the determination of bronchial hyperreactivity (expressed as mg per ml. histamine), the response of the VC and the FEV<sub>1</sub> to thiazinamium, the eosinophilic leucocytes count in the blood and the sputum, the calculation of the work of breathing and the investigation of pulmonary ventilation. In 7 out of thirteen patients definite complicating asthmatic factors were observed which is in agreement with the data obtained by the taking of the history.

When we compare the data in sarcoidosis with those in diffuse interstitial interalveolar fibrosis, only minor differences can be observed. (see histogram, page 187) In the Hamman-Rich syndrome the decrease of the arterial oxygen saturation during exertion is possible somewhat more pronounced. It is conceivable that the similarity between both disorders is due to the interalveolar localisation of both disease processes. It is also possible that as far as pulmonary function tests are concerned the exact localisation of the fibrotic process is not essential.

We believe it most probable that the lesions in this small group of sarcoidosis patients with a pure picture of fibrosis is interalveolar. Because no histological data are available about the localisation of the disease process in these patients, it is not possible to make a definite statement about this point. The emphysema pattern in these group of sarcoidosis patients is definitely correlated with the existence of an asthmatic constitution.

The same holds probably true for emphysema developing in cases of Hamman and Rich.



Histogram of some lungfunction data and the mean pulmonary pressure in patients with sarcoidosis (severe diffuse pulmonary lesions) and in patients with the Hamman and Rich syndrome. The patients are divided in groups with asthmatic constitution (▨) and without asthmatic constitution (□).

\*) Histogram derived from very few data.